

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000178

International filing date: 27 January 2005 (27.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0400905
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 08 April 2005 (08.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 17 FEV. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M+Planche', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES

DATE

30 JAN 2004

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

0400905

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

30 JAN. 2004

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 240506 D21126 MIP

 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DU 14,15-DIHYDRO 20,21-DINOREBURNAMENIN14-OL POUR TRAITER ET/OU PREVENIR
LES DEPRESSIONS MAJEURES

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale☐ Personne physiqueNom
ou dénomination sociale

BIOCORTECH

Prénoms

Forme juridique

SOCIÉTÉ PAR ACTIONS SIMPLIFIÉE

N° SIREN

439755695

Code APE-NAF

28, rue du Docteur Roux 75015 PARIS

Domicile
ou
siège

Rue

Code postal et ville

Pays

FRANCE
Française

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»Remplir impérativement la 2^{ème} page

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

30 JAN 2004

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0400905

DB 540 W / 030103

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

240506 D21126 MIP

Prénom

Cabinet ou Société

Cabinet REGIMBEAU

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

20, rue de Chazelles

Code postal et ville

75847 PARIS CEDEX 17

Pays

N° de téléphone (facultatif)

01 44 29 35 00

N° de télécopie (facultatif)

01 44 29 35 99

Adresse électronique (facultatif)

info@regimbeau.fr

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes☐ Oui☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)**8 RAPPORT DE RECHERCHE**

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé☒☐Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

☐ Oui☐ Non**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requis pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la
décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

☐La déclaration de conformité de la liste de
séquences sur support papier avec le
support électronique de données est jointe☐Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

SCHRIMPF

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

L'invention a pour objet une nouvelle application thérapeutique du 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol pour le traitement des dépressions majeures chez l'Homme, notamment pour le traitement de patient résistant aux traitements antidépresseurs classiques.

5 La dépression est l'un des troubles psychologiques les plus fréquents. En France, le taux de dépressifs est de 14,9 % dont près d'un tiers n'est pas pris en charge médicalement. Une femme sur cinq serait touchée.

La prévalence de la dépression déclarée a été multipliée par 6 depuis 1970. Entre 1992 et 1997, le taux de dépressifs a particulièrement augmenté chez les jeunes de 20 à 10 29 ans (+ 65 %), qui ont été touchés dans le même temps par une hausse de 20 % du chômage.

Le risque de présenter une dépression majeure au cours de la vie varie, selon les études, de 10 à 25 % pour les femmes et de 5 à 12 % pour les hommes.

La dépression majeure constitue l'une des catégories de dépressions répertoriées 15 dans le DSM IV (classification américaine des troubles mentaux), et est caractérisée par les symptômes qu'elle présente. Notamment, la dépression majeure, auparavant nommée dépression mélancolique, est à distinguer des autres groupes cliniques tels que les états dépressifs réactionnels, les dépressions dues à l'épuisement, les dépressions liées au terrain (dépression de l'enfant, de la femme enceinte, de la personne âgée) ou 20 les dépressions saisonnières.

Il est donc particulièrement indispensable de trouver des traitements mieux adaptés à ce type de dépression, d'autant que certains patients ne répondent pas aux antidépresseurs classiques.

Les dérivés de la 20,21-dinoréburnaménine, dont le 14,15-dihydro 20,21- 25 dinoréburnaménin14-ol, sont déjà connus pour leurs propriétés vasodilatatrices, notamment cérébrales et pour leur activité dans la régulation de la tyrosine hydroxylase dans le locus coeruleus (Bourde et al., Neurochem. Int., 23 (6), 567-574, 1993). Ils sont utilisés dans les vasculopathies cérébrales et tous les syndromes provoqués par une altération de la circulation cérébrale.

30 Ces dérivés ainsi que leur première application thérapeutique connue ont été décrits dans la demande de brevet FR 2 381 048, publiée le 15 septembre 1978. Cette

demande de brevet a fait l'objet d'une demande de certificat d'addition FR 2 433 528 publiée le 14 mars 1980.

5 Plus particulièrement, la demande FR 2 381 048 décrit les dérivés de la 20,21-dinoréburnaménine et leur procédé de préparation. Sont également décrites les propriétés pharmacologiques de ces composés: ces composés sont des oxygénateurs et vasorégulateurs cérébraux de grande valeur, qui entraînent en particulier une augmentation du flux cérébral au niveau de la microcirculation cérébrale.

10 D'autre part, la demande FR 2 433 528 décrit le procédé de préparation d'un isomère particulier dérivé de la 20,21-dinoréburnaménine, et l'isomère obtenu par ce procédé.

La demande WO 89/04830, publiée le 1^{er} juin 1989, décrit de nouveaux dérivés substitués de la 20,21-dinoréburnaménine, leur procédé de préparation et leur application comme médicament notamment comme antidépresseur.

15 La dépression est un état psychique pathologique associant une modification pénible de l'humeur et un ralentissement de l'activité intellectuelle et motrice. C'est un état morbide, plus ou moins durable, caractérisé par la tristesse et une diminution du tonus de l'énergie.

Les principaux symptômes permettant de diagnostiquer une dépression chez une personne sont les suivants :

- 20 - humeur dépressive,
- diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir,
- troubles de l'alimentation,
- troubles du sommeil,
- agitation ou ralentissement psychomoteur,
25 - fatigue ou perte d'énergie,
- autodévalorisation ou sentiment de culpabilité excessive,
- diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision,
- pensées morbides (dans 60 % des cas),
- pensées suicidaires (dans 15 % des cas).

30 Parmi les facteurs causales de la dépression, on peut citer :

1/ Le facteur héréditaire

Les personnes dont les parents proches souffrent ou ont souffert d'une dépression sont plus susceptibles d'en être atteintes. Elles ont 15 % de risque de développer une dépression alors que les personnes dont les parents proches ne sont pas dépressifs ont seulement 2 à 3 % de risque d'en développer une.

5 2/ Le facteur biochimique

Les recherches actuelles sur la dépression portent sur les neurotransmetteurs. On a ainsi pu remarquer qu'une déficience ou un déséquilibre de la sérotonine entraînait une perte de sommeil ainsi qu'une diminution de l'appétit. Mais aussi qu'une baisse de la noradrénaline influe sur la perte d'énergie, le manque de plaisir.

10 3/ Les facteurs liés à l'environnement

Les enfants ayant vécu la perte d'un être cher comme leurs parents, sont plus sujets à développer des dépressions plus tard dans leur vie. Des difficultés dans les relations, des problèmes de communication ainsi que des conflits familiaux, professionnels ou autres, peuvent aussi contribuer à la solitude, à l'aliénation et aboutir à la dépression. Les difficultés financières et autres tensions peuvent également avoir un impact important.

Il ne faut pas négliger les facteurs saisonniers : le taux de dépression est plus élevé au cours des mois où l'ensoleillement est le plus faible.

L'art antérieur connaît deux grands types de traitements pour la dépression.

20 Le traitement médicamenteux avec les antidépresseurs, indiqués dans toutes les formes de dépressions. Ils agissent sur l'équilibre des neurotransmetteurs.

Les antidépresseurs sont efficaces chez 75 % des personnes souffrant de dépression sévère.

25 Les psychothérapies : elles viennent en aide aux malades mais ne peuvent agir comme seul traitement.

Il existe d'autres formes de traitements comme les thérapies comportementales et cognitives (concerne surtout les dépressions névrotiques), la sismothérapie ou électrochoc (utilisée en dernier recours).

30 L'évolution de la dépression est très variable et fonction de nombreux paramètres : étiologie, personnalité du sujet,

En dehors de tout traitement, il arrive couramment que la dépression dure 6 mois voire plus avec dans certains cas, comme terminaison extrême, le suicide. Jusqu'à 15 % des sujets présentant un trouble dépressif majeur sévère se suicident.

5 La dépression peut être diagnostiquée par les critères du DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, American Psychiatric Association Publisher ; Washington DC)) ; le DSM IV est un référentiel diagnostique et statistique des troubles mentaux élaboré par l'American Psychiatry Association.

10 Selon les critères du DSM IV, la dépression majeure (dénommée encore MDD pour « Major Depressive Disorders ») se distingue notamment des troubles dysthymiques (« dépression mineure ») caractérisés par une dépression chronique mais moins sévère que la dépression majeure et dont l'épisode peut durer au moins deux ans, épisode pouvant conduire à une dépression majeure dans plus d'un tiers des cas.

15 Selon les critères du DSM IV, la dépression majeure qui est la forme sévère et la plus commune de la dépression et pour laquelle seulement 10 à 25 % des patients recherchent un traitement, est caractérisée par un ou plusieurs épisodes de changement d'humeur ou de perte d'intérêt d'au moins deux semaines accompagnée d'au moins quatre symptômes additionnels de dépression ; ces derniers symptômes peuvent être par exemple un changement de l'appétit, du poids, du sommeil, ou de l'activité psychomotrice ; une diminution de l'énergie, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, une difficulté à réfléchir, à se concentrer, à prendre des décisions, ou bien
20 des pensées récurrentes de mort, ou l'idéation, des projets, des tentatives de suicide.

Pour pouvoir caractériser un épisode dépressif majeur, un symptôme doit être soit nouvellement présent, soit avoir empiré comparé à l'état de la personne lors d'un épisode antérieur. Les symptômes doivent persister durant la plus grande partie de la
25 journée, quasiment tous les jours, pendant au moins deux semaines consécutives. Cet épisode doit être accompagné d'une détresse significative d'un point de vue clinique ou d'une détérioration du fonctionnement social, occupationnel. Chez certaines personnes ayant des épisodes plus bénins, le fonctionnement peut apparaître normal mais nécessite un effort particulièrement marqué.

30 Par définition, un épisode dépressif majeur n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'un abus de drogue (par exemple, dans un contexte de sevrage/manque lors d'intoxication à l'alcool ou à la cocaïne) ni aux effets secondaires

lors de médications ou de traitements (par exemple les stéroïdes), ni à l'exposition à une toxine. De manière similaire, l'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'un état médical de manière générale (par exemple l'hyperthyroïdisme).

5 Parmi les dépression majeures, on peut citer les dépressions résistant au traitement par antidépresseurs classiques (dénommées TRD pour « Treatment Resistant Depression »). Il apparaît en effet que 30 à 46 % des patients déprimés montrent une réponse partielle ou pas de réponse aux antidépresseurs (Fava et al., Psychiatric Clin. North Am., 19, 2, 179-200, 1996).

10 Les antidépresseurs classiques actuellement et couramment commercialisés appartiennent aux classes principales suivantes :

- antidépresseurs tricycliques (TCA),
- les inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO) (MAOIs),
- les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (SSRIs),
- les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (SNDRIs),
- 15 - les antidépresseurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline (NASSAs),
- les modulateurs du récepteur à la sérotonine.

20 Les dépressions résistant au traitement (TRD) représentent une forme plus handicapante et chronique de MDD (Kornstein et al., J. Clin. Psychiatry, 62, suppl. 16, 18-25, 2001). Selon le modèle proposé par Thase et al. (Thase et al., J. Clin. Psychiatry, 58, suppl. 13, 23-29, 1997), les stades de la TRD peuvent être évalués comme suit :

- Stade I : Echec à au moins un essai adéquate d'un antidépresseur d'une classe majeure ;
- Stade II : Echec stade I plus échec à un essai adéquate d'un antidépresseur d'une classe différente de celle utilisée au stade I ;
- 25 - Stade III : Echec stade II plus échec à un essai adéquate d'un antidépresseur tricyclique ;
- Stade IV : Echec stade III plus échec à un essai adéquate d'un inhibiteur MAO ; et
- Stade V : Echec stade IV plus échec à un traitement par thérapie par électrochoc bilatéral (ECT).

30 Le Massachusetts General Hospital (MGH Boston) a déterminé une méthode pour classer le processus TRD à partir de :

- Item 1 : aucune réponse pour chaque essai à un antidépresseur commercial générant un score global de résistance (1 point par essai) (au moins 6 semaines d'une dose adéquate d'antidépresseur) ;
- Item 2 : optimisation du dosage, optimisation de la durée et augmentation /
5 combinaison de chaque essai (basées sur le MGH ou le questionnaire de réponse au traitement antidépresseur) (0,5 point par essai et par optimisation / stratégie) ; et
- Item 3 : l'ECT augmente le total de 3 points.

On peut noter le fait que la TRD est un événement relativement commun dans la pratique clinique, avec plus de 50 à 60 % de patients ne réalisant pas les réponses
10 adéquates après un traitement antidépresseur.

Parmi ces dépression majeures, on peut citer également les troubles dépressifs récurrents majeurs (dénommés également MRDD pour « Major Recurrent Depressive Disorders »), troubles qui sont associés à des épisodes hypomaniaques.

La sévérité des ces troubles dépressifs, de la forme légère à sévère, peut être
15 évaluée au moyen d'échelles numériques classiques et validées, telle que l'échelle HAMD (« Hamilton Depression Scale ») ou encore l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) qui sont les plus utilisées. Selon ces échelles, une dépression sera considérée comme sévère si ses symptômes aboutissent à un score supérieur à 26 pour l'échelle HAMD ou à 35 pour l'échelle MADRS.

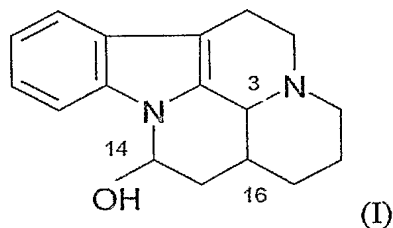
20 Ainsi, il reste à pouvoir disposer de composés capables de traiter les troubles d'une dépression majeure chez un patient ou de traiter des patients « TRD » atteints de dépression, notamment majeure, qui sont résistants au traitement par les antidépresseurs classiques comme cités ci-avant.

Ceci est justement l'objet de l'invention décrite et revendiquée ci-après.

25 Il a été découvert de manière surprenante que l'utilisation du 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol, dénommé ici BC19 lorsqu'il est sous la forme d'un mélange racémique, permettait de traiter des patients atteints de dépression majeure et/ou de TRD.

D'autre part, il a été également mis en évidence de manière surprenante que
30 l'utilisation du 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol permettait de rendre sensibles aux traitements antidépresseurs classiques les patients atteints de dépression majeure qui étaient résistants à ces traitements.

L'invention a donc pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I)



ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou la prévention des dépressions majeures (MDD).

Sous un autre aspect, l'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou à la prévention de patients atteints de dépression et résistant partiellement ou totalement aux traitements par les antidépresseurs classiques (patients atteints de TRD), comme les antidépresseurs appartenant à la classe des antidépresseurs tricycliques (TCA), les inhibiteurs de monoamine oxidase (MAOIs), les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, (SSRIs) les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (SNDRIs), les antidépresseurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline (NASSAs) ou les modulateurs du récepteur à la sérotonine.

Sous un aspect préféré, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou à la prévention de patients atteints de dépression majeure et résistant partiellement ou totalement aux traitements par les antidépresseurs classiques (patients atteints de MDD et TRD).

Sous un aspect particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'invention, caractérisée en ce que la dépression majeure est une dépression de type bipolaire selon la nomenclature du DSM IV, notamment un trouble dépressif récurrent majeur (MRDD).

Sous un aspect particulier, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'invention, caractérisée en ce que la sévérité de la dépression lorsqu'elle est évaluée par l'échelle

HAMD (« Hamilton Depression Scale ») a un score supérieur à 26 ou par l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) a un score supérieur à 35.

5 Sous encore un autre aspect, l'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à rendre sensibles aux traitements antidépresseurs classiques des patients atteints de dépression majeure résistant à ces traitements.

10 Par sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, on peut citer ici comme exemple les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, notamment les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques, tels que l'acide méthanesulfonique, l'acide éthane sulfonique, l'acide propane sulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que l'acide
15 méthanedisulfonique, l'acide α,β -éthanedisulfonique, et les acides arylmonosulfoniques, tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques, ces sels n'étant mentionnés qu'à titre illustratif mais sans constituer une limitation.

20 Le composé de formule (I) est caractérisé par deux formes énantiomériques 3α et 16α , et est caractérisé pour chacun de ces énantiomères par un couple de diastéréoisomères selon la configuration du carbone 14 :

- le couple (3α , 14α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol et (3α , 14β) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol ; et
- le couple (14α , 16α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol et (-) (14β , 16α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol.

25 Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés, ce qui a permis de déterminer les signes (+) et (-) attribués à chaque isomère.

Les différents composés sont décrits dans la figure 1 de l'article publié par Bourde et al. (Neurochem Int., 1993, 23, 567-574).

30 L'invention a donc pour objet selon un aspect particulier l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans laquelle le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est sous la forme d'un mélange racémique ou optiquement actif.

L'invention a en outre pour objet l'utilisation selon la présente invention, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est choisi parmi les composés de formule (I) suivants :

a) (3α) (\pm) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ; et

5 b) (16α) (\pm) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol,

et dans lequel, le mélange des deux diastéréoisomères (+) et (-) présents dans ces composés a) et b) est en proportion équimolaire ou non.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation selon la présente invention, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est choisi parmi les composés de formule (I) suivants :

10 a) $(3\alpha, 14\alpha)$ 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ;

b) $(3\alpha, 14\beta)$ 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ;

c) $(14\alpha, 16\alpha)$ 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ; et

d) $(14\beta, 16\alpha)$ 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol.

15

De manière plus particulière, l'invention a donc pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon la présente invention, pour la préparation d'une composition pharmaceutique administrable par voie orale, par voie intraveineuse, par voie intrapéritonéale, par voie intramusculaire ou par toute autre voie permettant d'obtenir un effet antidépresseur selon la présente invention, ou de rendre sensibles aux traitements antidépresseurs classiques les patients atteints de dépression majeure qui étaient résistants à ces traitements.

25 Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être dans n'importe laquelle des formes galéniques orales habituelles comprenant des comprimés, des capsules et des préparations liquides telles que des élixirs et des suspensions contenant diverses substances masquantes de coloration, de saveur et de stabilisation.

Pour réaliser les formes galéniques orales selon l'invention, la substance active 30 peut être mélangée à divers matériaux conventionnels tels que l'amidon, le carbonate de calcium, le lactose, le sucrose et le phosphate dicalcique pour faciliter le processus

d'encapsulation. Le stéarate de magnésium, comme additif, fournit une fonction utile de lubrifiant si nécessaire.

Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être dissoutes ou mises en suspension dans un liquide stérile pharmaceutiquement acceptable, tel que l'eau stérile, un solvant organique stérile ou un
5 mélange de ces deux liquides. De préférence, un tel liquide est approprié pour l'injection parentérale.

Lorsque la substance active est suffisamment soluble elle peut être dissoute dans une solution saline normale telle qu'un liquide stérile pharmaceutiquement acceptable ;
10 si elle est insuffisamment soluble, elle peut être dissoute dans les solutions aqueuses d'un dissolvant organique approprié, par exemple de glycol de propylène ou de polyéthylène glycol. Le glycol de propylène aqueux contenant de 10 à 75 % en poids du glycol est généralement approprié. Dans d'autres exemples, d'autres compositions peuvent être obtenues en dispersant la substance active en concentré très fin dans la
15 solution carboxyméthylrique aqueuse de cellulose d'amidon ou de sodium, ou dans une huile appropriée, par exemple huile d'arachide.

Des compositions pharmaceutiques liquides telles que les solutions ou les suspensions stériles peuvent être utilisées pour l'injection intramusculaire, intrapéritonéale ou sous-cutanée.

De préférence la composition pharmaceutique est sous la forme de doses unitaires, par exemple comme comprimés ou capsules. Sous une telle forme, la composition est subdivisée dans des doses d'unité contenant des quantités appropriées de la substance active ; les doses unitaires peuvent être les compositions emballées, par exemple des poudres, des fioles ou des ampoules. La quantité de la substance active
20 dans une dose d'unité de composition peut être modifiée ou ajustée de 2 mg ou moins de 50 mg ou plus, selon le besoin particulier et l'activité de la substance active.

La dose orale recommandée de 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol pour l'homme peut être de 20 à 60 mg/jour et cette dose peut être administrée en deux ou trois doses séparées, de préférence lors d'un repas. La plupart des patients
30 mélancoliques résistants répondent à la dose de 20 mg/jour, mais 40 mg, voire 60 mg peuvent être nécessaires.

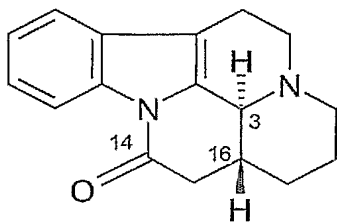
L'homme de l'art sait également que les voies d'administration des composés selon cette invention peuvent changer de manière significative. En plus d'autres administrations par voie orale, on peut favoriser des compositions à libération prolongée. D'autres voies d'administration peuvent comprendre, mais ne sont pas
 5 limitées, aux injections intraveineuses, intramusculaires et intrapéritonéales, aux implants sous-cutanés, aussi bien que les administrations buccales, sublinguales, transdermiques, topiques, rectales et intranasales.

Selon un mode particulier de réalisation, l'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon
 10 l'invention, caractérisée en ce que la dose journalière est de 20 à 60 mg chez l'adulte.

Le spécialiste pourra déterminer le dosage adéquat relatif à chaque patient ; ce dosage pourra varier en fonction de l'âge, du poids et de la réponse au traitement d'un patient donné. Les exemples de dosage ci-dessus sont représentatifs de la moyenne. Il
 15 est toutefois possible d'administrer des doses plus ou moins importantes par rapport à cette moyenne.

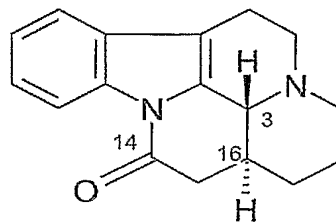
Procédé de préparation des composés de formule (I) :

Selon l'invention, les composés tels que définis par la formule (I) peuvent être
 20 préparés par les procédés suivants à partir du traitement des composés optiquement actifs de formule (II)



forme 3α

(II)



forme 16α

(II')

par un agent réducteur ; on obtient les deux couples de diastéréoisomères $[(3\alpha, 14\alpha), (3\alpha, 14\beta)]$ et $[(14\alpha, 16\alpha), (14\beta, 16\alpha)]$ de formule (I), ou leur mélange, et on traite, si désiré, le produit de la réaction par un acide minéral ou organique pour en former le sel.

Les produits de formule (II) et (II') peuvent être préparés par exemple comme
5 indiqué dans la demande de brevet française publiée sous le numéro FR 2 190 113.

Le mélange racémique des composés de formule (II) peut être séparé par dédoublement.

Par réduction d'un des deux énantiomères de formule (II), on peut obtenir un couple de diastéréoisomères (\pm) de formule (I) ou des mélanges en proportions très
10 variables des deux diastéréoisomères. L'expérience décrite dans la demande de brevet français publiée sous le numéro FR 2623503 montre que l'on n'obtient pratiquement qu'un seul des deux diastéréoisomères (voir exemple B).

Les composés de formule (II) utilisés peuvent l'être sous forme racémique ou optiquement active.

15 Le ou les composés de réduction de formule (I) obtenus à partir du produit de formule (II) le sont bien entendu sous la forme stéréochimique correspondante.

Les composés de formule (II) peuvent être utilisés sous forme de l'un de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques. Si tel est le cas, on peut obtenir les produits de formule (I) sous forme salifiée ou non selon les conditions opératoires
20 choisies.

Les mélanges racémiques ou optiquement actifs des composés de formule générale (I) peuvent également être préparés comme indiqué dans la demande de brevet française publiée sous le numéro FR 2 381 048 et dans la demande de certificat d'addition française publiée sous le numéro FR 2 433 528.

25 Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre de l'invention, le procédé ci-dessus décrit est réalisé de la manière suivante.

L'agent réducteur utilisé peut être un hydruure, notamment un hydruure mixte, tel que par exemple, l'hydruure mixte de lithium et d'aluminium, le diéthylhydruure de sodium et d'aluminium, l'hydroborure de sodium, l'hydroborure de lithium, l'hydruure
30 de diisobutyl-aluminium.

La réaction de réduction est réalisée au sein d'un solvant organique ou d'un mélange de solvants tels que par exemple un éther comme l'éther éthylique, le

tétrahydrofuranne, ou un hydrocarbure aromatique comme le toluène, le benzène, le xylène.

5 La réaction de réduction peut être réalisée à une température allant de - 20°C à la température de reflux du milieu réactionnel. Elle est avantageusement réalisée à température ambiante.

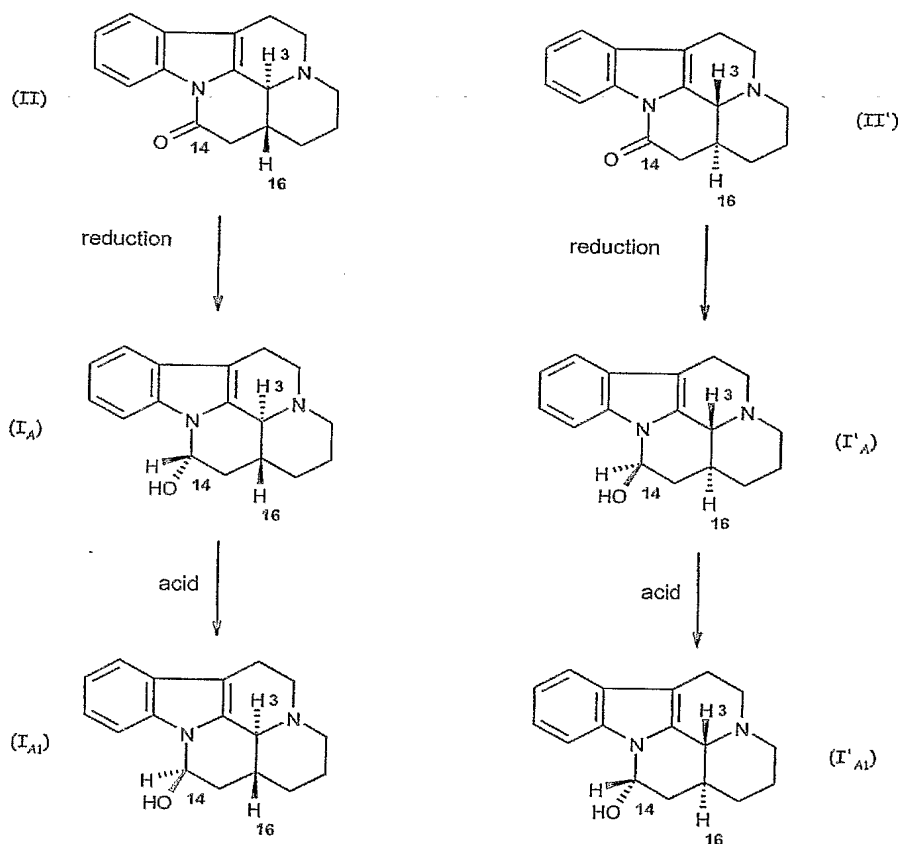
Dans le cas de l'utilisation comme agent réducteur d'un hydrure métallique, le composé de formule (I) est libéré du complexe formé intermédiairement avec l'hydrure, selon la pratique courante, par addition d'une solution aqueuse alcaline telle que par exemple une solution d'hydroxyde de sodium.

10 La réduction du composé (II) *trans* 3 α peut conduire au composé (+) (3 α , 14 α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol

La réduction du composé (II') *trans* 16 α peut conduire au composé (-) (14 β , 16 α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol.

15 On peut traiter ces composés par un acide, par exemple de l'acide chlorhydrique pour obtenir respectivement les formes (-) (3 α , 14 β) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol et (+) (14 α , 16 α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol majoritaires (cf. schéma ci-après et figure 2).

20 Schéma représentant la voie générale de synthèse des isomères optiquement actifs des composés de formule (I) à partir des composés de formule (II) (composés de formule (II) décrits dans le document de brevet belge publié sous le N° BE 764166)



L'isolement de l'un ou de l'autre des diastéréoisomères de leur mélange peut être réalisé par des méthodes usuelles : chromatographie, cristallisation directe, solubilisation différentielle telle que par exemple la solubilisation différentielle dans le toluène à chaud.

Les légendes des figures et exemples qui suivent sont destinées à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

10 LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Représentation des quatre formes présentes dans le mélange racémique BC19 en solution acide

Comme indiqué, ces quatre formes correspondent à deux couples de diastéréoisomères qui présentent soit la configuration 16 α soit la configuration 3 α . Il n'y a pas de transformation spontanée possible de la configuration 3 α (à gauche) vers la configuration 16 α (à droite).

Figure 2 : Représentation de la réaction permettant d'obtenir le diastéréoisomère (3 α , 14 β) à partir du (3 α , 14 α) et le diastéréoisomère (14 α , 14 α) à partir du (14 β , 14 α) sous l'action d'un acide.

5 EXEMPLES

Exemple 1 : Procédés de préparation des composés selon l'invention

Exemple A : Procédés de préparation des mélanges racémiques tels que le BC19 ou optiquement actifs de l'invention

Les mélanges racémiques ou optiquement actifs des composés de formule générale (I) peuvent notamment être préparés comme indiqué dans la demande de brevet française publiée sous le numéro FR 2 381 048 et dans la demande de certificat d'addition française publiée sous le numéro FR 2 433 528.

Exemple B : Procédés de préparation des diastéréoisomères de l'invention

Les diastéréoisomères (3 α , 14 α), (3 α , 14 β), (14 α , 16 α) et (14 β , 16 α) de formule (I) selon l'invention peuvent être obtenus comme décrit dans la demande de brevet français publiée sous le numéro FR 2623503. De tels procédés sont décrits brièvement ci-après.

Exemple B1 : (14 β , 16 α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin-14-ol (I'_A)

On dissout 10,8 g de (16 α) (+) 20,21-dinoréburnaménin-14(15H) on dans 110 ml de toluène anhydre, ajoute en dix minutes, sous atmosphère inerte, 18,9 ml de dihydru de diéthyl aluminium-sodium à 25 % dans le toluène et agite une heure à température ambiante. On hydrolyse par addition de 20 ml de soude 5 N et chauffe à 90°C pendant deux heures. On distille le toluène et simultanément, on introduit 100 ml d'eau. On amène à température ambiante, essore le produit obtenu, lave à l'eau, sèche sous pression réduite et récupère 10,7 g de produit attendu qui recristallise dans le méthanol et fond à 254 °C. $[\alpha]_D = -36^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,6 % DMF).

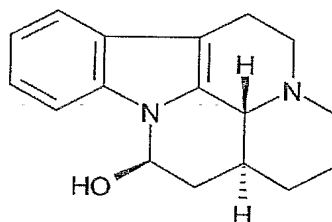
Dichroïsme circulaire (dioxanne) :

Max. 225 nm $\Delta\epsilon = -8$

Max. 237 nm $\Delta\epsilon = +9,5$

30 Max. 280 nm $\Delta\epsilon = -2$

Spectre RMN ¹H (pyridine) 250 MHZ δ (ppm) : 5,78 (H porté par le C₁₄). Structure possible avec OH équatorial, OH axial non détecté.


 $C_{17}H_{20}N_2O$
 $M = 268,36 \text{ g/mol}$
 $F = 254^\circ C$

Exemple B2 : (3α, 14α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin-14-ol (I_A)

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 15 g de (3α)(-)(20,21-dinoréburnaménin-14(15H)-one et obtient 15 g de produit attendu contenant très peu de produit ayant l'OH axial. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient le produit fondant à 254°C.

$[\alpha]_D = +32,5^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 % DMF)

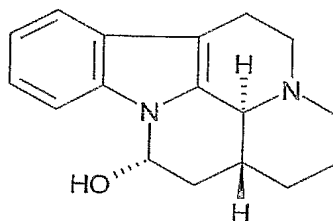
Dichroïsme circulaire (dioxanne) :

Max. 227 nm $\Delta \epsilon = +10$

10 Max. 238 nm $\Delta \epsilon = -10$

Max. 288 nm $\Delta \epsilon = +2$

Spectre RMN 1H (pyridine) 250 MHz δ (ppm) : 5,79 (H porté par le C₁₄). Structure possible avec OH équatorial, OH axial non détecté.


 $C_{17}H_{20}N_2O$
 $M = 268,36 \text{ g/mol}$
 $F = 254^\circ C$

15 Exemple B3 : (14α, 16α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin-14-ol (I'_{A1})

On met en suspension 2,75 g du produit obtenu à l'exemple 1 dans 55 ml d'acide chlorhydrique 2 N et chauffe une heure trente minutes à 50 °C. On ajoute à la solution obtenue 55 ml d'eau glacée et amène à un pH alcalin par addition de 10 ml d'ammoniaque 22 Bé et agite 15 minutes à température ambiante. On essore le précipité, 20 lave à l'eau, sèche à 50 °C sous pression réduite et obtient 2,75 g de produit (mélange OH axial et équatorial). On chromatographie ce dernier sous pression, sur silice, élue par un mélange acétate d'éthyle - méthanol - ammoniaque (97-3-0,3). On obtient 1,70 g de produit (OH axial). F = 234 °C.

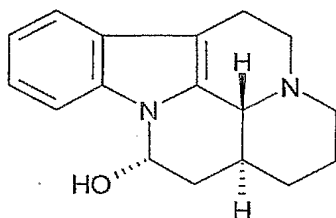
$[\alpha]_D = +150^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1\%$ DMF).

Dichroïsme circulaire (dioxanne) :

Max. : 230 nm $\Delta \epsilon = +19$

Max. : 290 nm $\Delta \epsilon = -1,75$

- 5 Spectre RMN ^1H (pyridine) 250 MHz δ (ppm) : 6,26 (H porté par le C_{14}). Structure possible avec OH axial, OH équatorial non détecté.



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

$M = 268,36 \text{ g/mol}$

$F = 234^\circ\text{C}$

Exemple B4 : (3 α , 14 β)-14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin-14-ol (I'A)

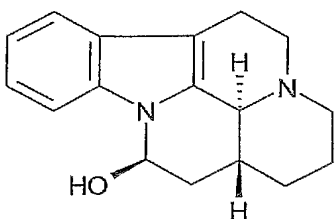
- 10 On opère comme à l'exemple 3 en partant de 13,3 g de produit obtenu à l'exemple 2 et obtient 7,7 g de produit (OH axial). $F = 234^\circ\text{C}$
 $[\alpha]_D = -152,5^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 1\%$ DMF)

Dichroïsme circulaire (dioxanne) :

Max. : 228 nm $\Delta \epsilon = -20$

- 15 Max. : 290 nm $\Delta \epsilon = +1,5$

Spectre RMN ^1H (pyridine) 250 MHz δ (ppm) : 6,23 (H porté par le C_{14}). Structure possible avec OH axial, OH équatorial non détecté.



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

$M = 268,36 \text{ g/mol}$

$F = 234^\circ\text{C}$

20 Exemple 2 : Formes pharmaceutiques :

a) comprimés : on a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin-14-ol (BC19) : 30 mg

Excipient q.s. pour un comprimé (détail de l'excipient : lactose, amidon de blé, amidon traité, amidon de riz, stéarate de magnésium, talc)

b) gélules : on a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol (BC19) : 30 mg

- 5 Excipients : saccharose (115 mg/gél.), amidon, acide stéarique, lactose, talc, gomme laque, povidone, polymères méthacryliques.

Exemple 3 : Etude pharmacologique ; détermination de la toxicité aiguë du BC19 ou 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin14-ol

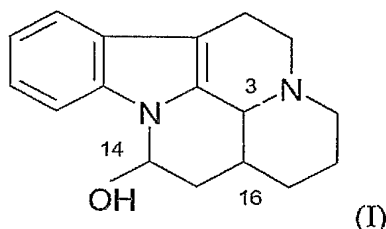
- 10 La toxicité aiguë est déterminée sur des lots de 10 souris mâles et femelles, d'un poids de 20-22 g, à jeun depuis la veille au soir.

Le produit est administré par voie intraveineuse, en solution dans du sérum physiologique, additionné de quelques gouttes d'acide chlorhydrique (les produits à tester sont alors en solution chlorhydrique).

- 15 La mortalité est relevée quotidiennement pendant une semaine. Les doses létales 50 (DL50) ont été déterminées par la méthode de Lichfield J.T. et Wilcoxon F. (J. Pharm. Exp. Therap.96, 99 (1949)). Les résultats obtenus n'ont mis en évidence aucune toxicité du composé BC19 aux doses efficaces.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé général de formule (I)



5

pour lequel l'atome d'hydrogène en position 3 et l'atome d'hydrogène en position 16 sont *trans*, le radical hydroxyle en position 14 pouvant être quant à lui sous la forme α ou β ,

ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter et/ou à prévenir les dépressions majeures.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les patients atteints de dépression majeure que l'on cherche à traiter ou à prévenir sont résistants partiellement ou totalement aux traitements par les antidépresseurs classiques.

- 15 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la dépression est une dépression de type bipolaire selon la nomenclature du DSM IV.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la dépression de type bipolaire est un trouble dépressif récurrent majeur (MRDD).

- 20 5. Utilisation d'un composé tel que décrit dans la revendication 1, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à rendre sensibles aux traitements antidépresseurs classiques des patients atteints de dépression majeure résistants à ces traitements antidépresseurs classiques.

- 25 6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est sous la forme d'un mélange racémique ou optiquement actif.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est choisi parmi les composés de formule (I) suivants :

a) (3 α) (\pm) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ; et

b) (16 α) (\pm) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol,

et dans lequel, le mélange des deux diastéréoisomères (+) et (-) présents dans ces composés a) et b) est en proportion équimolaire ou non.

5 8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables est choisi parmi les composés de formule (I) suivants :

a) (3 α , 14 α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ;

b) (3 α , 14 β) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ;

10 c) (14 α , 16 α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol ; et

d) (14 β , 16 α) 14,15-dihydro 20,21-dinoréburnaménin 14-ol.

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle la composition pharmaceutique est administrée par voie orale, par voie intraveineuse, par voie intrapéritonéale ou par voie intramusculaire.

15 10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, selon laquelle on administre 20 à 60 mg du composé de formule (I) ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables par jour chez le patient à traiter.

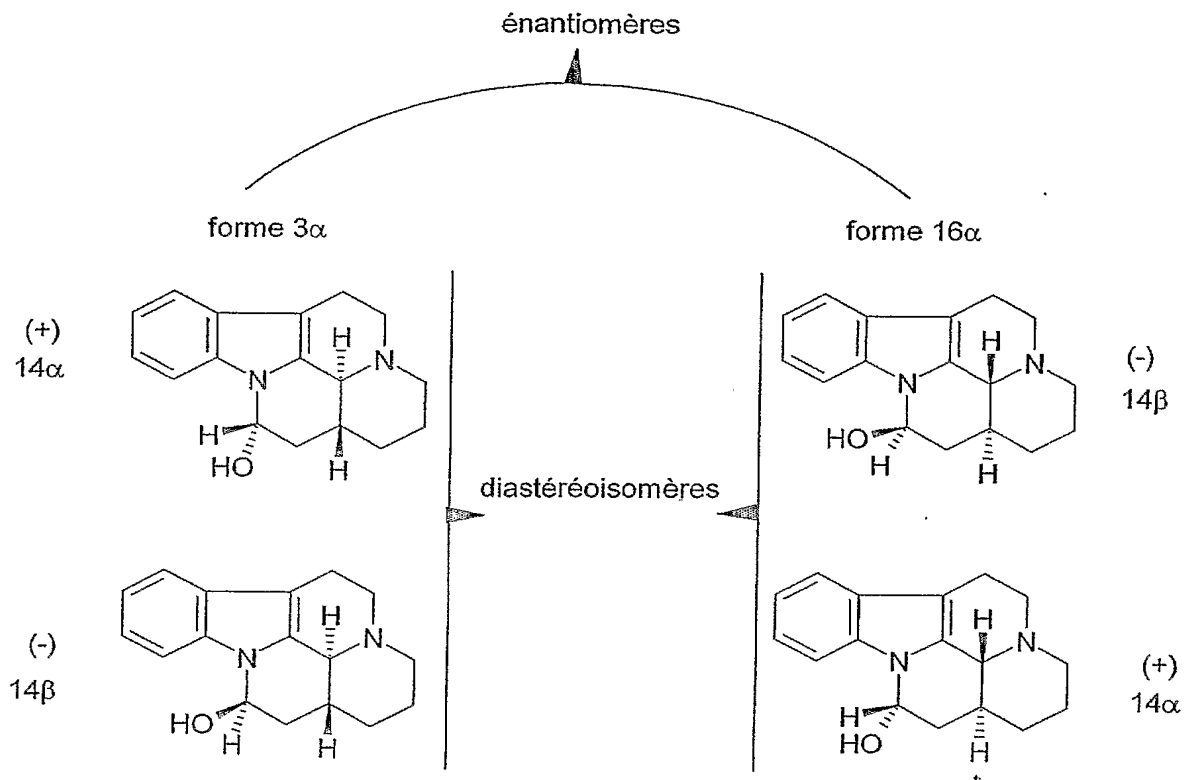


FIGURE 1

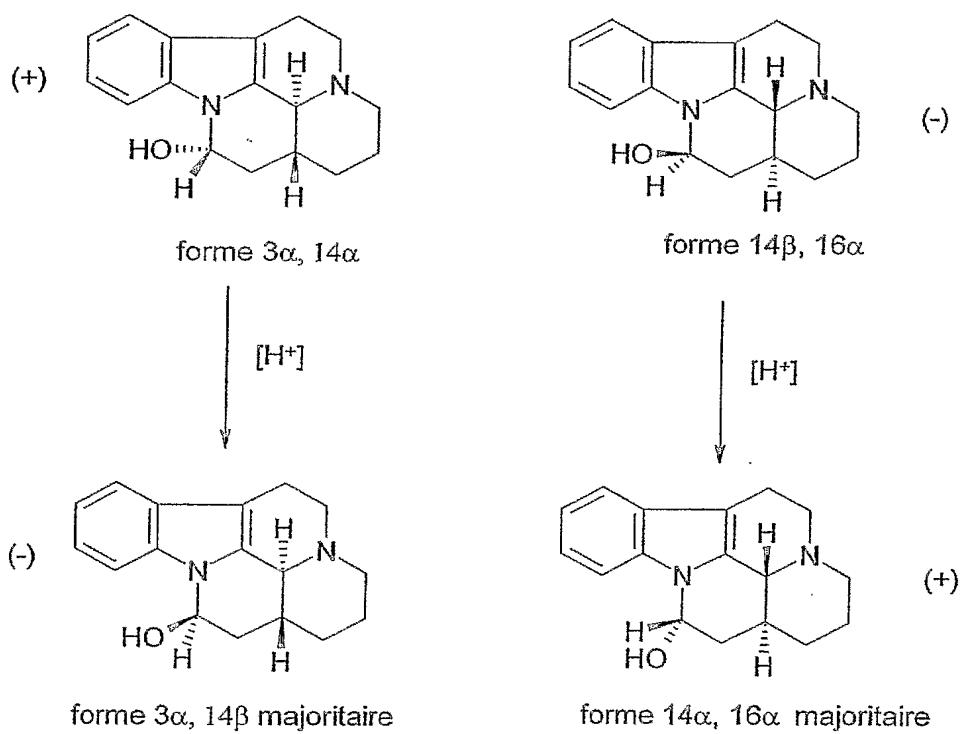


FIGURE 2

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° ...1/1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

INV

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		240506 D21126 MIP
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		04 08 21 01
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
UTILISATION DU 14,15-DIHYDRO 20,21-DINOREBURNAMENIN14-OL POUR TRAITER ET/OU PREVENIR LES DEPRESSIONS MAJEURES		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
BIOCORTECH : 28, rue du Docteur Roux 75015 PARIS - FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		PUJOL JEAN-FRANCOIS
Prénoms		
Adresse	Rue	3, RUE PAILLET
	Code postal et ville	75005 PARIS, FR
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		WEISSMANN DINAH
Prénoms		
Adresse	Rue	3, RUE PAILLET
	Code postal et ville	75005 PARIS, FR
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
SCHRIMPF 		

